

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179673

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

C07D333/46
// C07D333/32
C07D497/04

(21)Application number : 2000-379453

(71)Applicant : RIKOGAKU SHINKOKAI

(22)Date of filing : 13.12.2000

(72)Inventor : HASHIMOTO HIRONOBU
YUASA HIDEYA
TAKADA JUN

(54) METHOD FOR PRODUCING CYCLIC SULFONIUM COMPOUND AND CYCLIC SULFONIUM COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for the organic synthesis of salacinol having inhibiting action on glucotase and a cyclic sulfonium compound analogous to salacinol, and to obtain a cyclic sulfonium compound and its analogous compound produced by the method.

SOLUTION: The sulfonium compound such as salacinol can be produced by coupling a compound having a cyclic structure containing four carbon atoms and one sulfur atom such as 1-4-epithio-D-arabinitol synthesized from D-xylitol with a hydroxy-protected erythritol cyclic sulfate ester such as 1,3-O- isopropylidene-D-erythritol synthesized from D-glucose or L-glucose by the ring- opening reaction of the cyclic sulfate ester and deprotecting the hydroxy group of the produced cyclic sulfonium compound having hydroxy group protected with a protecting group such as isopropylidene group.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-179673

(P2002-179673A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002. 6. 26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 333/46		C 0 7 D 333/46	4 C 0 2 3
// C 0 7 D 333/32		333/32	4 C 0 7 1
497/04		497/04	

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2000-379453 (P2000-379453)

(22) 出願日 平成12年12月13日 (2000. 12. 13)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成12年12月14日～19日 社団法人日本化学会主催の「2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies」において文書をもって発表

(71) 出願人 899000013

財団法人 理工学振興会

東京都目黒区大岡山 2-12-1

(72) 発明者 橋本 弘信

神奈川県横浜市緑区長津田町4259 東京工業大学内

(72) 発明者 湯浅 英哉

神奈川県横浜市緑区長津田町4259 東京工業大学内

(74) 代理人 100077849

弁理士 須山 佐一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状スルフォニウム化合物の製造方法および環状スルフォニウム化合物

(57) 【要約】

【課題】 グルコターゼに対して阻害活性を有するサラシノールおよびサラシノールと類縁の環状スルフォニウム化合物の有機合成による製造方法およびこの製造方法によって製造された環状スルフォニウム化合物およびこれと類縁の化合物を提供する。

【解決手段】 D-キシロースから合成した1-4-エピチオ-D-アラビニトールなどの炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、D-グルコースまたはL-グルコースから合成した1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトールなどの水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルを開環を行ってカップリングさせ、イソプロピリデン基などの保護基によって水酸基保護された環状スルフォニウム化合物を得て、次に水酸基の脱保護を行うことによってサラシノールなどのスルフォニウム化合物を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 D-グルコースまたはL-グルコースからエリトリトール環状硫酸エステル化合物を合成する工程と、

D-キシロースを原料として炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物を合成する工程と、前記エリトリトール環状硫酸エステル化合物を開環して炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物をカップリングさせて、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程とを有することを特徴とする環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項2】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程を有することを特徴とする環状スルフォニウム化合物の製造方法。

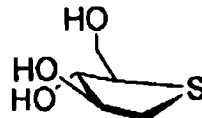
【請求項3】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物と水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルとがカップリングした環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護する工程を有することを特徴とする環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項4】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程と、前記水酸基保護された環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護して環状スルフォニウム化合物とする工程とを有することを特徴とする環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項5】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物にハロゲン化アルキルを反応させて環状スルフォニウム化合物とする工程を有することを特徴とする環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項6】 前記炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物が、下記式2で表される1-4-エピチオ-D-アラビニトール

【化1】

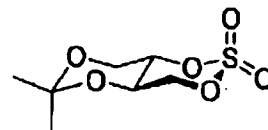


2

であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれか1項記載の環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項7】 前記水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルが、下記式3aで表される1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトールの環状硫酸エステル

【化2】

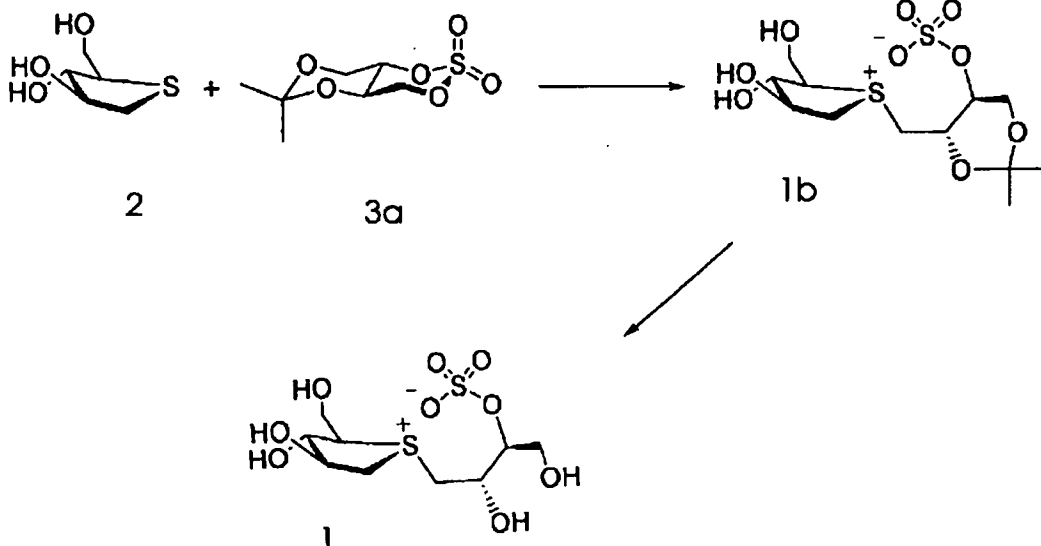


3a

であることを特徴とする請求項2ないし4のいずれか1項記載の環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項8】 下記の反応工程、

【化3】



すなわち、1-4-エピチオ-D-アラビニトール2に、イソプロピリデン基により水酸基保護された1,3-O-イソ

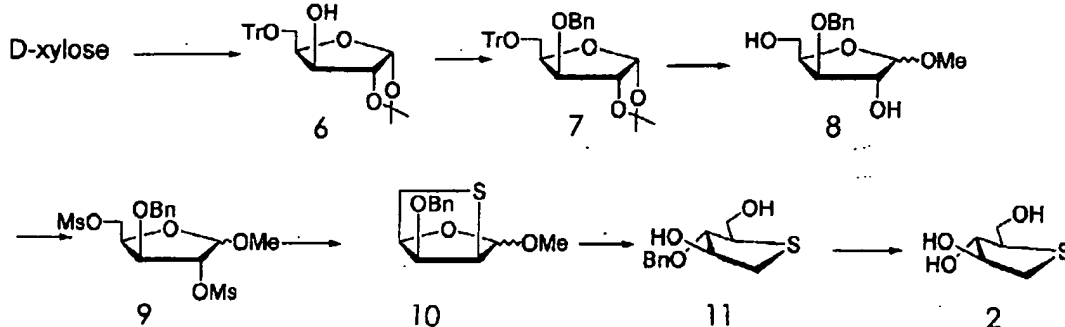
ロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステル3aを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スル

オニウム化合物1aとする工程と、前記水酸基保護された環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護して環状スルフォニウム化合物1とする工程とを有することを特徴とする請求項4記載の環状スルフォニウム化合物の

製造方法。

【請求項9】 下記の反応工程、

【化4】

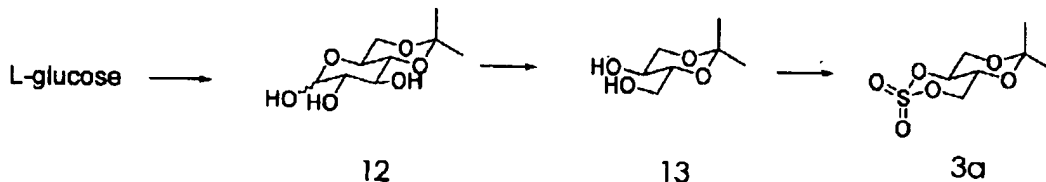


すなわち、D-キシロースを出発原料としてアセトン中硫酸で処理した後酢酸と反応させ、次いで塩化トルエンスルフォニルと反応させて、隣接する2個の水酸基がイソプロピリデン基により保護され、他の1個の水酸基がトリフェニルメチル基で保護された1-2-O-イソプロピリデン-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド6とする工程と、1-2-O-イソプロピリデン-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド6の残りの1個の水酸基をベンジル基で保護して1,2-O-イソプロピリデン-3-O-ベンジル-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド7とする工程と、1,2-O-イソプロピリデン-3-O-ベンジル-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド7のトリフェニルメチル基およびイソプロピリデン基による水酸基保護を脱保護するとともに、水酸基の1個をメチルグリコシド化することにより保護してメチル3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド8とする工程と、メチ

ル3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド8の2個の水酸基をメタンスルフォニル基で保護してメチル2,5-ジ-O-メタンスルフォニル-3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド9とする工程と、メチル2,5-ジ-O-メタンスルフォニル-3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド9の2個のメタンスルフォニル基を脱離基として硫黄に置換して硫黄原子を介して分子内で環状に繋がれた構造の化合物10とする工程と、この硫黄原子を介して分子内で繋がれた環状構造の化合物の加水分解と還元を同時に行なって水酸基保護を残した1-4エピチオ-D-アラビトール11とする工程、次いで水酸基保護を残した1-4エピチオ-D-アラビトール11を水酸基保護の脱保護を行って1-4エピチオ-D-アラビトールとする工程とを有することを特徴とする請求項1記載の環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項10】 下記の反応工程、

【化5】

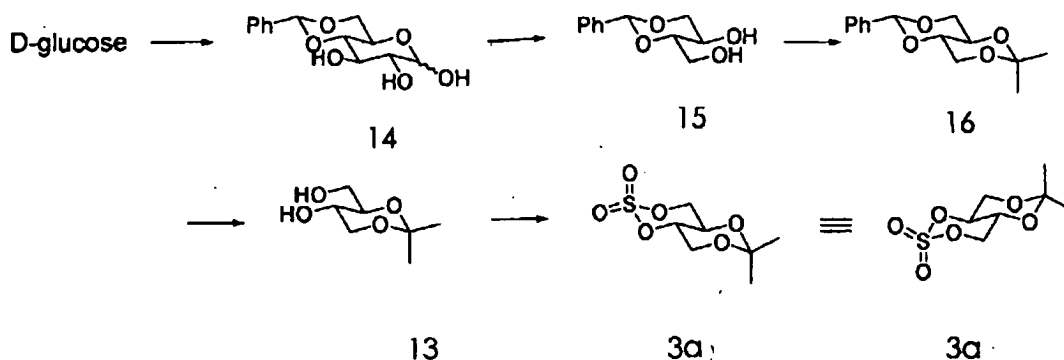


すなわち、L-グルコースの水酸基を2-メトキシプロペンと反応させて2個の水酸基を保護して4-6-O-イソプロピリデン-L-グルコース12とする工程と、4-6-O-イソプロピリデン-L-グルコース12を酸化し生じたアルデヒドを還元して1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトール13とする工程、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリ

トール13を塩化チオールなどの酸化剤と反応させて1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトール環状硫酸エステル3aとする工程とを有することを特徴とする請求項1記載の環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項11】 下記の反応工程、

【化6】



すなわち、D-グルコースをベンズアルデヒドと反応させて2個の水酸基を保護して4-6-O-ベンジリデン-D-グルコース14とする工程と、4-6-O-ベンジリデン-D-グルコース14を酸化し生じたアルデヒドを還元して2-4-O-ベンジリデン-D-エリトリール15とする工程と、2-4-O-ベンジリデン-D-エリトリール15を2-メトキシプロペンと反応させて2個の水酸基を保護して2-4-O-ベンジリデン-1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール16とする工程と、2-4-O-ベンジリデン-1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール16のベンジリデン基による水酸基保護を脱保護して1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール13とする工程と、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール13を塩化チオニルおよび酸化剤と反応させて1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステル3aとする工程とを有することを特徴とする請求項1記載の環状スルフォニウム化合物の製造方法。

【請求項12】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、前記イソプロピリデン基による水酸基保護を脱保護して製造された環状スルフォニウム化合物。

【請求項13】 炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物にハロゲン化アルキルを反応させ、アルキル化することにより製造された環状スルフォニウム化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は環状スルフォニウム化合物の製造方法およびこの製造方法によって製造された環状スルフォニウム化合物に関し、特にサラシノールおよびその類縁体の環状スルフォニウム化合物の製造方法およびこの製造方法によって製造されたサラシノールおよびその類縁体の環状スルフォニウム化合物に関する。

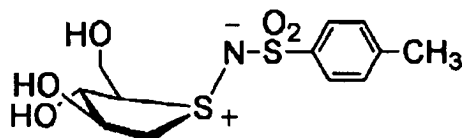
【0002】

【従来の技術】 近年、糖質分解酵素であるグルコシダーゼ阻害剤の新しいタイプとして、硫黄原子が3価の価数を示す環状スルフォニウム化合物（チアシクロペンタン

誘導体）が知られるようになった。グルコシダーゼ阻害剤を用いれば、糖分の消化吸収を抑制できることから、糖尿病の治療薬あるいは予防薬としてグルコシターゼ阻害剤は有用である。

【0003】 硫黄原子が3価の価数を示す環状スルフォニウム化合物の合成が最初に報告されたのは、本発明者の一人とその共同研究者によるもので、下記の式20で表される環状スルフォニウム化合物のスルファミド誘導体（湯浅ほか Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 44, pp. 8243-8246 (1994) 参照）である。

【化7】



20

【0004】 この環状スルフォニウム化合物のスルファミド誘導体は、環状スルフォニウムに3価の硫黄原子を配置することによって、グルコシターゼの反応における遷移状態のアノマー炭素の状態に類似させることにより、グルコシターゼ阻害活性を得ることができるようデザインされたものであった。しかし、このスルファミド誘導体の環状スルフォニウム化合物のβグルコシターゼに対する阻害活性は比較的弱いものであった。

【0005】 最近になって、インドの伝統医学で用いらてきた薬用植物のサラシアレティクラータから、薬理本態性物質としてサラシノールが単離された（吉川ほか Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 48, pp. 8367-8370 (1997)参照）。このサラシノールは強いグルコシターゼ阻害剤であることがわかった。

【0006】 サラシノールはインド南部、タイなどの熱帯地方に自生するニシキギ科の植物サラシアアブロンガやサラシアレティクラータの地下部に含有されているが、サラシノールの単離収率はきわめて低く、例えばスリランカ産のサラシアレティクラータの根からの単離では、収率はわずか0.008%に過ぎない。他方で糖尿病の予防

薬や治療薬を必要としている人々の数は多く、例えば日本人だけでも人口の10%近くに達するといわれている。このため天然物からの精製でこれら多くの人達に薬物の供給をすることはできない。従って入手の容易な原料を用いて有機合成によってサラシノールやサラシノールと同様の薬効を有する薬剤が製造され、供給可能になることが望まれる。

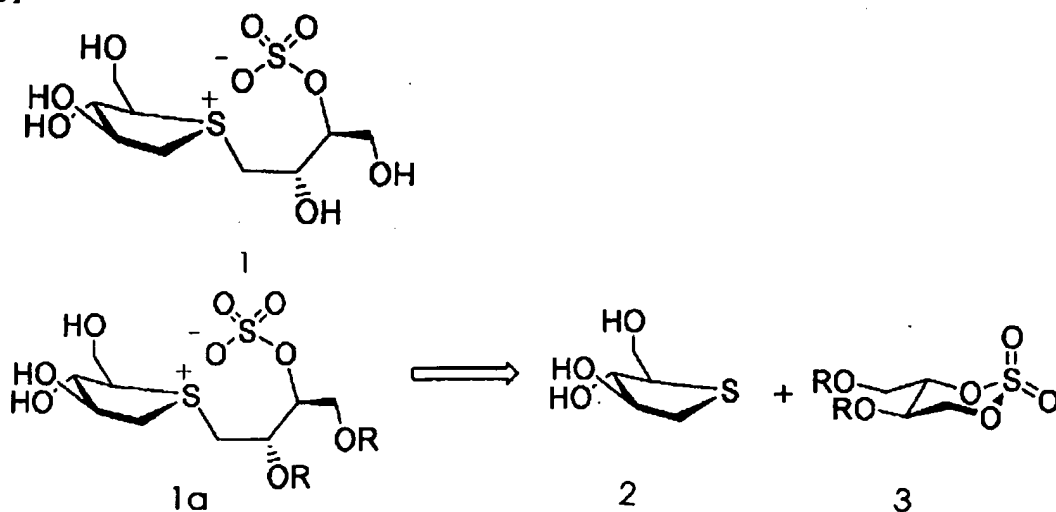
【0007】

【発明の解決しようとする課題】本発明の目的は、サラシノールやサラシノールと同様の薬効を有する環状スルフォニウム化合物を有機合成によって製造する製造方法およびこの製造方法によって製造された環状スルフォニウム化合物を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】サラシノールの構造式の示された論文は2件あり、示された構造式は互いに異なっている(Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 48, pp. 8367-8370 (1997) および Chem. Pharm. Bull. Vol. 46 No. 8 pp. 1339-1340 (1998))。本発明者らの研究結果によれば、サラシノールは上記スルファミド誘導体の環状スルフォニウム化合物と同様に、硫黄原子が3価の価数を示す環状スルフォニウム化合物であり、その構造式は次の式1に表された通りである。

【化8】



【0012】ここで用いる1-4-エピチオ-D-アラビニール2は、上記スルファミド誘導体の環状スルフォニウム化合物を合成する際にすでに合成されているものである。その収率は5%と比較的低かったが、サラシノールの合成に際し、さらに研究を行って1-4-エピチオ-D-アラビニール2の新たな工程を見出し、収率を高めることができた。

【0013】ここで用いるもう一方の材料である水酸基保護したエリトリールの環状硫酸エステルの合成については、新たに研究を行った結果、L-グルコースから製造する方法、およびD-グルコースから製造する方法

【0009】サラシノールは、硫黄原子が3価の価数を示す環状スルフォニウム化合物である点において上記スルファミド誘導体の環状スルフォニウム化合物(1)の場合と同様であり、さらに側鎖のエリトリールの硫酸エステルと繋がり、正イオン性の硫黄原子がエステル先端の陰イオンとイオン結合を有するという特異な構造を有している。こうした構造とサラシノールの強いグルコシターゼ阻害活性とが関連を持っているものと考えられる。

【0010】本発明者らはこれまで行ってきたグリコシダーゼ阻害活性を持つ環状スルフォニウム化合物とその合成の研究の1段階として、サラシノールおよびこれと類縁の環状スルフォニウム化合物を合成する研究に取り組んだ。

【0011】サラシノールの合成方法について検討を重ねた結果、次の反応式で表すように、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ1-4-エピチオ-D-アラビニール2に、水酸基保護したエリトリールの環状硫酸エステル3を開環させてカップリングさせて1aの化合物とし、次に1aの水酸基の脱保護を行ってサラシノール1を得ることにした。

【化9】

をそれぞれ見出すことができた。

【0014】ところで、サラシノールのような環状スルフォニウム化合物に環状硫酸エステルをカップリングさせた化合物の合成はまだ知られておらず、また合成するサラシノールそのものについての化学的性質もほとんど知られていなかった。このため、1-4-エピチオ-D-アラビニール2の求核反応により、水酸基保護したエリトリールの環状硫酸エステルを開環させカップリングさせることの可否や脱保護の可否など、いずれも不明であった。そこで一つずつ研究を積み重ねた結果、上記反応により、サラシノールとその類縁の環状スルフォニウ

ム化合物を合成することが可能になり、その結果本発明の環状スルフォニウムの製造方法を完成することができた。

【0015】すなわち本発明の環状スルフォニウム化合物の製造方法は、D-グルコースまたはL-グルコースからエリトリール環状硫酸エステル化合物を合成する工程と、D-キシロースを原料として炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物を合成する工程と、前記エリトリール環状硫酸エステル化合物を開環して炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物をカップリングさせて、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程とを有することを特徴とする。ここにエリトリール環状硫酸エステル化合物は水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルおよび水酸基保護のないエリトリール環状硫酸エステルを含む化合物である。

【0016】また本発明の環状スルフォニウム化合物の製造方法は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程を有することを特徴とする。

【0017】また本発明の環状スルフォニウム化合物の製造方法は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物と水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルとがカップリングした環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護する工程を有することを特徴とする。

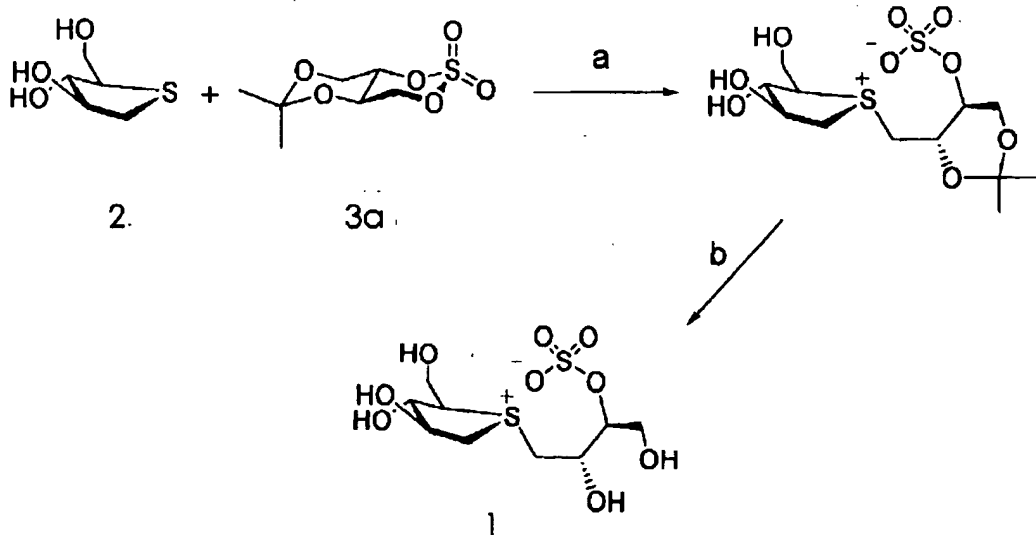
【0018】さらに本発明の環状スルフォニウム化合物の製造方法は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程と、この水酸基保護された環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護して環状スルフォニウム化合物とする工程とを有することを特徴とする。

【0019】また本発明は炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物に、水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、水酸基保護された環状スルフォニウム化合物とする工程と、この水酸基保護された環状スルフォニウム化合物の水酸基保護を脱保護して環状スルフォニウム化合物とする工程とを用い、上記反応式により、環状スルフォニウム化合物を製造するものである。

【0020】このように本発明により、まず水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルを合成し、次にこれを脱保護することによって環状スルフォニウム化合物の合成が可能になった。本発明によれば、通常に入手できる出発材料を用いてサラシノールおよびサラシノールと類縁の環状スルフォニウム化合物を合成することが可能である。なお、本発明においてエリトリール環状硫酸エステルの水酸基保護には、イソプロピリデン基を用いることが好ましい。

【0021】本発明の具体例としてサラシノール1の合成工程を次の化学式に示す。

【化10】



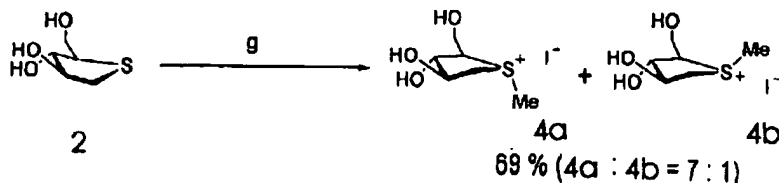
【0022】図において、2は炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物である1-4-エピチオ-D-アラビニール、3aは水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルである1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリールであって、環状硫酸エステルを開

環してこれらカップリングさせ、イソプロピリデン基によって水酸基保護された環状スルフォニウム化合物1bを得て、次に水酸基の脱保護を行ってサラシノール1を得る。

【0023】また本発明の他の環状スルフォニウム化合

物の製造方法は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物にハロゲン化アルキルを反応させてアルキル化することによって環状スルフォニウム化合物を製造するものである。

【0024】この環状スルフォニウム化合物の硫黄原子は陽イオン性であり、陰イオンのハロゲンイオンとイオン結合を持つ。なお、次の化学式に示したように、炭素



【0025】本発明に用いる炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物としては、1-4-エピチオ-D-アラビニール2を好ましく用いることができる。また炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物として、下記のテトラヒドロチオフエン2aを用いることができる。

【化12】



原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物として例えば1-4-エピチオ-D-アラビニール2を用い、ハロゲン化アルキルとして例えばヨウ化メチルMeIを用い、下記4a、4bのスルフォニウム化合物を合成することができる。

【化11】

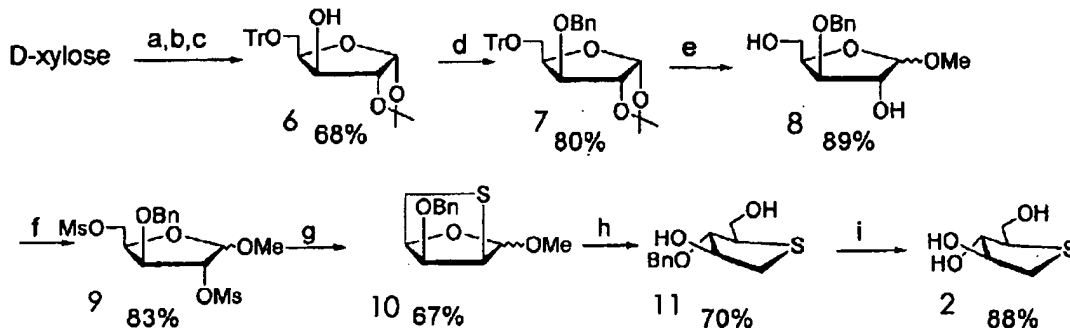
トリオール環状硫酸エステルとしては、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステルを好ましく用いることができる。

【0027】さらに本発明において炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物(3)として1-4-エピチオ-D-アラビニール2を用い、水酸基保護されたエリトリール環状硫酸エステルとして1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステル3aを用いることにより、サラシノール1を合成することができる。

【0028】本発明に用いられる1-4-エピチオ-D-アラビニール2は、次の反応工程

【化13】

【0026】また本発明に用いる水酸基保護されたエリ

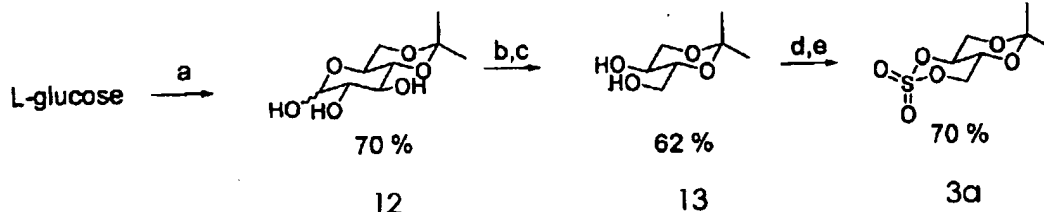


に示すように、D-キシロースを出発原料としてアセトン中硫酸で処理した後酢酸と反応させ次いで塩化トルエンスルフォニルと反応させて、隣接する2個の水酸基がイソプロピリデン基により保護されもう1個の水酸基がトリフェニルメチル基で保護され1-2-O-イソプロピリデン-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド6とする工程と、1-2-O-イソプロピリデン-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド6の残りの1個の水酸基をベンジル基で保護して1,2-O-イソプロピリデン-3-O-ベンジル-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド7とする工程と、1,2-O-イソプロピリデン-3-O-ベンジル-4-O-トリフェニルメチル-D-グルコフラノシド7のトリフェニルメチル基およびイソプロピリデン基による水酸基保護を脱保護するとともに、水酸基の1個をメチルグルコシド化することにより保護してメチル3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド8とする工程と、メチル3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド8の2個の水酸基をメタンスルフォニル基で保護してメチル2,5-ジ-O-メタンスルフォニル-3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド9とする工程と、メチル2,5-ジ-O-メタンスルフォニル-3-O-ベンジル-D-グルコフラノシド9の2個のメタンスルフォニル基で保護された水酸基を脱離基として硫黄に置換して硫黄原子を介して分子内で環状に繋がれた構造の化合物10とする工程と、この硫黄原子を介して分子内で

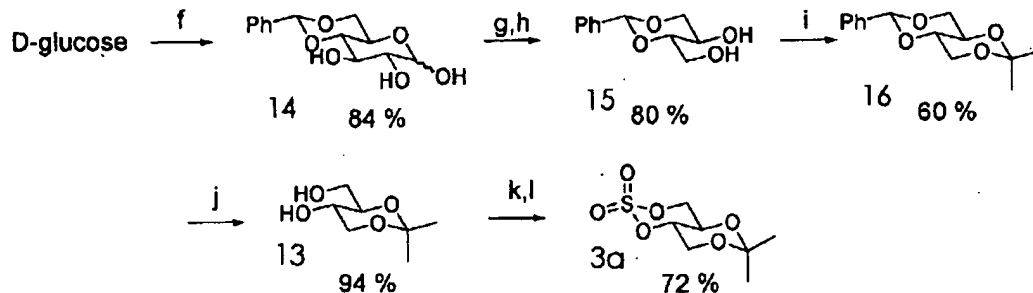
化合物10の硫黄原子を介して分子内で環状に繋がれた構造の化合物10とする工程と、この硫黄原子を介して分子内で

繋がれた環状構造の化合物の加水分解と還元を同時に行い、次いで水酸基保護の脱保護を行って1-4エピチオ-D-アラビトールとする工程のアラビトール前駆体10とする工程とを有する製造方法によって製造することができる。

【0029】この製造方法を用いれば、D-キシロース



に示すように、L-グルコースの水酸基を2-メトキシプロペンと反応させて2個の水酸基を保護して4-6-O-イソプロピリデン-L-グルコース12とする工程と、4-6-O-イソプロピリデン-L-グルコース12を酸化し生じたアルデヒドを還元して1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール13とする工程と、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール13を塩化チオニルおよび酸化剤と反応させて1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステル3aとする工程とを有する製造方法によ



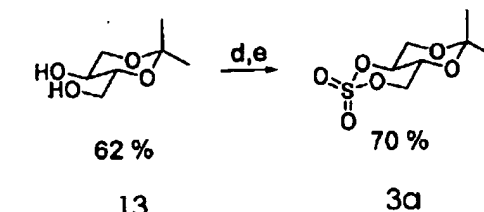
に示すように、D-グルコースをベンズアルデヒドと反応させて2個の水酸基を保護して4-6-O-ベンジリデン-D-グルコース14とする工程と、4-6-O-ベンジリデン-D-グルコース14を酸化し生じたアルデヒドを還元して2-4-O-ベンジリデン-D-エリトリトール15とする工程と、2-4-O-ベンジリデン-D-エリトリトール15を2-メトキシプロペンと反応させて2個の水酸基を保護して2-4-O-ベンジリデン-1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール16とする工程と、2-4-O-ベンジリデン-1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール16のベンジリデン基による水酸基保護を脱保護して1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール13とする工程と、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール13を硫酸と反応させて1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステル3aとする工程とを有する製造方法によって製造することもできる。

【0033】この方法を用いれば、安価で入手の容易なD-グルコースを出発材料として用い、1,3-O-イソプロ

を出発材料として1-4-エピチオ-D-アラビトールを収率よく製造することができる。

【0030】本発明に用いられる1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステル3aは、次の反応工程を表す化学式

【化14】

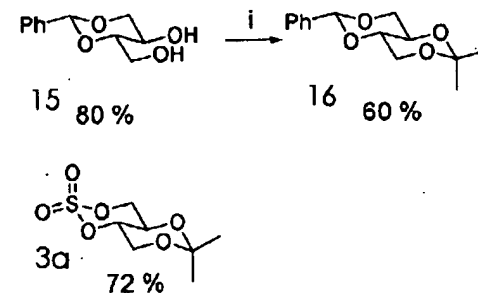


で製造することができる。

【0031】この製造方法によれば、L-グルコースを用いることにより、比較的少ない工程で1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステルを製造することができる。

【0032】また本発明で用いる1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステルは、次の反応工程を表す化学式

【化15】



ピリデン-D-エリトリトール環状硫酸エステル3aを製造することができる。

【0034】本発明の環状スルフォニウム化合物は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物にイソプロピリデン基により水酸基保護されたエリトリトール環状硫酸エステルを開環してカップリングさせ、前記イソプロピリデン基による水酸基保護を脱保護して製造されたものである。

【0035】また本発明の他の環状スルフォニウム化合物は、炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物にハロゲン化アルキルを反応させ、アルキル化することにより製造されたものである。ここでハロゲン化アルキルは特に限定されないが例えばヨウ化メチルであればよい。

【0036】これら本発明に用いる炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物としては、1-4-エピチオ-D-アラビトール2を好ましく用いることができる。またテトラヒドロチオフェンを用いることも

できる。

【0037】またイソプロピリデン基により水酸基保護されたエリトリートル環状硫酸エステルとして、1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートルの環状硫酸エステル3aを好ましく用いることができる。

【0038】さらに炭素原子4個と硫黄原子1個の環状構造を骨格として持つ化合物として1-4-エピチオ-D-アラビニートル2を用い、水酸基保護されたエリトリートル環状硫酸エステルとして1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートルの環状硫酸エステル3aを用いることにより、サラシノール1とすることができる。

【0039】

【発明の実施の形態】次に本発明の実施形態を、実施例により具体的に述べる。この実施例は本発明の例示であって、本発明がこの実施例によって限定されるものではない。

【0040】なお、下記実施例の工程条件において、温度について記載のない場合は室温にて行ったことを示す。

【0041】（実施例1）D-キシロース（Aldrich社製）を出発材料とした1-4-エピチオ-D-アラビニートル2の合成を先に示した化13の工程にて行った。

【0042】合成工程におけるa～iの各工程条件として、以下に記した条件を選ぶことにより、各工程にてパーセンテージで示した収率を得た。

a：アセトン、H₂SO₄、15時間、

b：80%酢酸、4時間、

c：ピリジン（Pyridine）、トルエンスルフォニルクロリド（TsCl、1当量）、1日、

d：ベンジルブロミド（BnBr、4.5当量）、NaH（4.5当量）、DMF、2時間

e：10% 塩酸-メチルアルコール（10% HCl-MeOH）、5時間、

f：メタンスルフォニルクロリド（MsCl、4当量）、ピリジン、30分、

g：Na₂S・9H₂O、DMF、1時間、

h：Na(CN)BH₃、90%酢酸、5時間

i：Na、NH₃（Birch reduction）1時間。

【0043】この9工程によってD-キシロースから1-4-エピチオ-D-アラビニートル2を収率17%にて合成することができた。

【0044】（実施例2）L-グルコース（Aldrich社製）を出発材料とした1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aの合成を、先に示した化14の工程にて行った。

【0045】合成工程におけるa～eの各工程条件として、以下に記した条件を選び、各工程にてパーセンテージで示した収率を得た。

a：2-メトキシプロペン（2.0当量）、CSA、DMF、0℃、13時間、

b：NaIO₄（2.0当量）、H₂O、NaHCO₃、ブロモクレゾールグリーン（bromocresolgreen）、5時間

c：NaBH₄、メチルアルコール、10分、

d：SOCl₂（1.2当量）、Et₃N（2.5当量）、CH₂Cl₂、0℃、10分、

e：RuCl₃（触媒）、NaIO₄（2.0当量）、CH₃CN、CCl₄、H₂O、30分。

【0046】この5工程によってD-グルコースから1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aを収率30%にて合成することができた。

【0047】（実施例3）D-グルコース（Aldrich社製）を出発材料とした1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aの合成を、先に示した化15の工程にて行った。

【0048】合成工程におけるf～lの各工程条件として、以下に記した条件を選び、各工程にてパーセンテージで示した収率を得た。

f：ベンズアルデヒド、ZnCl₂（3.7当量）、3時間、

g：NaIO₄（2.0当量）、H₂O、NaHCO₃、H₂O、1,4-ジオキサン（dioxane）10時間、

h：NaBH₄、メチルアルコール、30分、

i：2-メトキシプロペン（3.5当量）、CSA、DMF、1時間、

j：Na、1NH₃、TMF、1時間、

k：SOCl₂（1.2当量）、Et₃N（2.5当量）、CH₂Cl₂、0℃、10分、

e：RuCl₃（触媒）、NaIO₄（2.0当量）、CH₃CN、CCl₄、H₂O、30分。

この7工程によってD-グルコースから1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aを収率28%にて合成することができた。

【0049】（実施例4）1-4-エピチオ-D-アラビニートル2と1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aからサラシノール1の合成を、先に示した化10の工程にて行った。

【0050】上記合成工程におけるaとbの工程条件として、以下に記した条件を選び、各工程にてパーセンテージで示した収率を得た。

a：Na₂CO₃、DMF、45℃、20時間、

b：0.01% HCl、40℃、4時間。

この2工程によって1-4-エピチオ-D-アラビニートル2と1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3aから、サラシノール1を収率45%にて合成することができた。

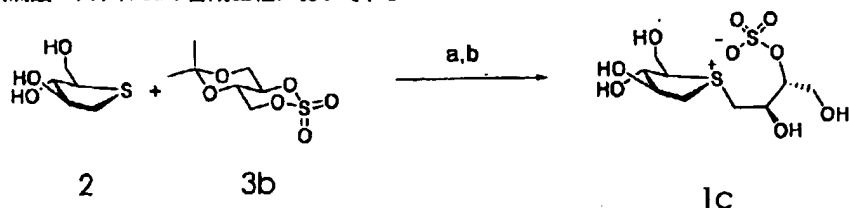
【0051】なお、合成されたサラシノール1のNMRスペクトラムと光回転測定の結果は化8に表されたサラシノール1の構造の特徴を示した。

【0052】（実施例5）1-4-エピチオ-D-アラビニートル2と2,4,-O-イソプロピリデン-D-エリトリートル環状硫酸エステル3bからサラシノールの立体異性体1cの

合成を次に示す工程にて行った。ここで用いた2,4,-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステル3bは、すでに述べた1,3-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステル3aの合成工程において、L-

グルコースとD-グルコースとを入れ換えることによって合成することができた。

【化16】

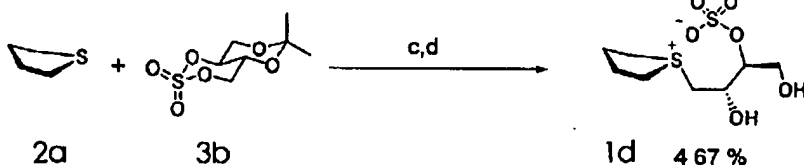


【0053】上記合成工程におけるaとbの工程条件として、以下に記した条件を選び、サラシノールの類縁体1cを合成することができた。

a : Na_2CO_3 , DMF, 45°C, 20時間、
b : 0.01% HCl, 40°C, 4時間。

【0054】(実施例6) テトラヒドロチオフェンと2,4,-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステルから次に示す工程にてサラシノールの類縁体1dの合成を行った。

【化17】

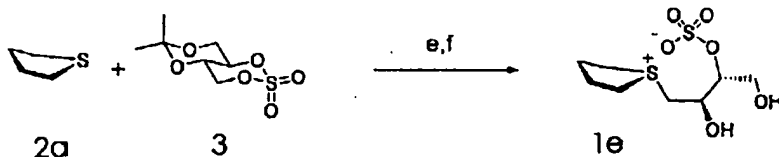


【0055】上記合成工程におけるcとdの工程条件として、以下に記した条件を選び、収率67%でサラシノールの類縁体1dを合成することができた。

c : Na_2CO_3 , DMF, 45°C, 14時間、
d : 0.01% HCl, 40°C, 4時間。

【0056】(実施例7) テトラヒドロチオフェンと1,3,-O-イソプロピリデン-D-エリトリール環状硫酸エステルから次に示す工程にてサラシノールの類縁体1eの合成を行った。

【化18】



【0057】上記合成工程におけるeとfの工程条件として、以下に記した条件を選び、サラシノールの類縁体1eを合成することができた。

e : Na_2CO_3 , DMF, 45°C, 14時間、
f : 0.01% HCl, 40°C, 4時間。

【0058】(実施例8) 1-4-エピチオ-D-アラビニールにヨウ化メチルを反応させて先に化10に示した2種のサラシノールの類縁体4a、4bの合成を行った。

【0059】上記合成工程における工程条件gとして、以下に記した条件を選び、サラシノールの類縁体4a、4bを合成することができた。

g : ヨウ化メチル (MeI, 3.9当量)、 NaHCO_3 , DMF, 12

時間、

【0060】こうして得たサラシノールの類縁体4aについて、グリコシダーゼ阻害活性を調べた結果、 $\text{IC}_{50}=0.3\text{mM}$ と、比較的強い阻害活性を持つことが明らかになった。

【0061】

【発明の効果】本発明により、優れたグリコシダーゼ阻害剤であることが明らかになったものの、天然物から微小の収率でしか得られなかったサラシノールと、その類縁体の環状スルフォニウム化合物を、入手の容易な材料から人工的に合成し、供給することが可能になった。

フロントページの続き

(72)発明者 高田 じゅん
神奈川県横浜市緑区長津田町4259 東京工
業大学内

F-ターム(参考) 4C023 FA01
4C071 AA01 BB01 CC14 CC21 EE23
FF16 GG01 HH04 KK01 LL07